Aus der ehem.
Chirurg. Univ. Klinik Berlin
Geh. Rat Bier

# Versuche zur Beeinflussung von Mäuseimpftumoren.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen
Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Berlin

Vorgelegt von
Hertha Beck, Berlin
Promotion 20. VIII. 32

533

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. v. Bergmann
Referent: Prof. Dr. Baetzner
Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Bier

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wir haben eine Nachprüfung der Versuche unternommen zur Feststellung, ob es eine Gewebsimmunität gegen Carcinom gibt und ob diese Gewebsimmunität analog der Serumimmunität bei Infektionskrankheiten passiv von einer Tierart auf die andere übertragen werden kann.

Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen darüber vor, wie die Immunität bzw. die Resistenz von Tieren gegen die Invasion der Krebszellen erhöht werden kann. Dabei soll bei Beginn unserer Besprechung die Frage offengelassen werden, ob es sich um eine spezifische oder unspezifische Immunität, um eine Resistenz gegen die Impfung an sich oder gegen das Carcinom oder um Abwehrfermente handelt. In dieser Frage wird man einigermaßen klarer sehen, wenn die bisher vorliegenden experimentellen Ergebnisse zu der Immunitätsfrage besprochen sind.

Wie *Jensen* beobachtete, sind an sich schon viele Tiere gegen die Impfung maligner Tumoren refraktär. Diese Immunität gehört nach *Lewin* zu einer angeborenen Impfimmunität im Gegensatz zu echter Tumorimmunität. Die Impfimmunität richtet sich nicht gegen den Tumor, sondern gegen die Einimpfung fremder Zellen an sich. Das Transplantat geht nicht an, und das Tier kann dennoch anfällig gegen Tumor, z. B. gegen Spontantumor oder Teertumor sein. Über die Frage, ob es eine echte Immunität im Sinne einer spezifischen Immunität überhaupt gibt, soll noch gesprochen werden.

*Jensen* hat gezeigt, daß die vergebliche Implantation eines Tumors eine Immunität oder erhöhte Resistenz gegen die nachfolgende Impfung zurück läßt. Die Resorptionsprodukte des vergeblich geimpften Tumors sind vermutlich die Träger der sog. Immunität. Diese Versuche lassen daran denken, daß es sich um Abbaufermente im Sinne von *Abderhalden* handelt.

*Ehrlich* stellte fest, daß die vergebliche Vorimpfung eines Spontantumors gegen die Nachimpfungen mit einem hochvirulenten Impftumor in 60—90% eine absolute Immunität ergab, die sich auf alle geprüften

Sarkome und Carcinome erstreckte. Ebenfalls in hohem Prozentsatz immun waren Mäuse, bei denen eine Vorimpfung mit Impftumor nicht angegangen war. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Beobachtungen von *Clowes* und *Baeslack*, der nachwies, daß die Spontanrückbildung eines Tumors Immunität hinterläßt. Im Widerspruch zu den Ehrlichschen Versuchen stehen aber die Arbeiten von *Bashford*, *Murray*, *Haaland*, die fanden, daß mit Carcinom vorgeimpfte Mäuse noch für Sarkom empfänglich waren. Umgekehrt fand *Bashford* auch, daß bei Tieren, die mit Sarkom vorbehandelt waren, nach einer Mischimpfung von Carcinom und Sarkom nur der Carcinomanteil weiterwächst. Diese Versuche lassen wieder an eine spezifische Immunität denken. Dabei ist zu berücksichtigen, ob das Carcinom nicht auch ohne Vorimpfung das Sarkom überwuchert hätte. Allerdings pflegt bei Mischimpfungen erfahrungsgemäß, wenn nicht vorgeimpft ist, das Sarkom zu überwuchern.

Die intravenöse Vorimpfung mit Carcinom gibt über 50% Immunität gegen eine subcutane Nachimpfung. Bei den Tieren, bei denen die intravenöse Vorimpfung nicht angegangen ist, hat *Caspari* eine absolute Immunität gegen nachgeimpftes Carcinom festgestellt.

Hierher gehören auch noch unveröffentlichte Versuche aus der Bierschen Klinik. Intravenöse Injektion von durch anderthalbstündigen Erhitzens auf 56° abgeschwächten Tumors konnte eine Immunität gegen subcutane Nachimpfung des gleichen Tumors nicht erzielen.

*Königsfeld* trocknete nekrotische Tumormassen bei niederer Temperatur und erreichte durch eine Vorspritze hochgradige Immunität. Ähnliche Resultate hatte *Caspari* mit nekrotischem Material, das über eine Stunde auf 56—59° erhitzt worden war. Die hierbei auftretende Immunität scheint ohne weiteres verständlich, wenn man eine echte Immunität bei der Rückbildung von Spontantumoren oder bei dem Nichtangehen vorgespritzter Impftumoren annimmt, denn auch dort ist Tumormaterial nekrotisch geworden und könnte den Ausgangspunkt bilden zur Antikörperbildung, mindestens jedoch zur Bildung von Abbaufermenten nach *Abderhalden*.

Auch andere Autoren fanden, daß die Injektion von unwirksam gemachten Tumorbrei (*Russell*, *Barrat* und *Gellarie*, *Knopf*), ebenso von Tumorautolysat (*Fischer*, *Blumenthal*, *C. Lewin*, *Keysser*) Immunität hinterläßt. Auch krebsiger Ascites hat nach *Hodenpyl* die gleiche Wirkung. Alle diese Versuche sind noch unter dem angegebenen Gesichtspunkt verständlich. Immer handelt es sich um nekrotisches Tumoreiweiß oder Lipoide als Ausgangspunkt der Immunität.

Sehr viel schwieriger wird die Erklärung schon, wenn wir die Versuche berücksichtigen, die mit anderen Mitteln ähnliche Ergebnisse erreichen.

Geringe Röntgenbestrahlung unmittelbar nach der Impfung bewirkt Wachstumshemmung und teilweise Rückbildung der Tumoren. Statt dessen können als Bestrahlungsfolge auch ganz große Tumoren mit verringerter Giftigkeit und verlängerter Lebensdauer auftreten (relative Immunität nach *Caspari*). Diese relative Immunität schwächt die Allgemeinwirkung der Zerfallsprodukte, scheint aber die lebenden Zellen nicht anzugreifen, denn sonst würde der Tumor nicht weiterwachsen. Dabei taucht die Frage auf, ob etwa die Fermente des Tumors geschädigt werden. *Murphy* und *Maisin* und *Sturm* fanden, daß die Bestrahlung von extirpierten Spontantumoren der Maus mit einer Reizdosis von Röntgenstrahlen bei sofortiger Rückimpfung in 50% der Fälle Immunität erzeugten. Es läßt sich die Überlegung als Hypothese aufstellen, daß sie die Gewebe des Wirtstieres nicht mehr anzugehen vermag und daß sich die Randzone lediglich aus den Zerfallsprodukten der Tumormitte ernährt. Dadurch ließen sich die experimentellen Feststellungen erklären, daß der Tumor bei besonderer Größe eine geringere Bösartigkeit aufweist, daß die Allgemeinerscheinungen geringer sind und daß das Tier eine verlängerte Lebensdauer hat. Der Tumor wächst eben mehr verdrängend als infiltrierend, dadurch sind auch Eiweißzerfall und Kachexie geringer, mit einem Wort, die relative Immunität hat einen mehr gutartigen Tumor zur Folge. Freilich spielt auch die Anregung des umgebenden Gewebes eine Rolle, wie sie *Lazarus* für die Praxis immer wieder betont. Auch diese Immunität ist noch durch die Wirkung der Tumornekrose zu erklären.

Schwieriger wird die Erklärung mit dem Begriff der Immunität schon bei den Versuchen von *Murphy*, der weiße Mäuse 5 Minuten lang Temperaturen von 55—65° aussetzte. Nach 2—3 Wochen erzielte er eine ungeheure Lymphocytose und Tumorimmunität. Die Versuche weisen auf die bedeutende Rolle des lymphocytären Apparates und der Milz in der Tumorabwehr hin.

Nun wird Immunität aber auch beschrieben, wenn keine Tumorbestandteile als Antigen benutzt werden, so z. B. durch die perorale Zufuhr von Blut (*Bashford*, *Lewin*, *Uhlenhuth*, *Weganz*) durch Aufschwemmungen von Embryonen und Geweben ausgewachsener Tiere, wie eine sehr große Anzahl von Autoren nachgewiesen hat, und insbesondere durch die Aufschwemmung von Milz (*Bridré*, *Braunstein*, *Apolant*, *C. Lewin*, *Maresch*); ferner durch Vorbehandlung mit artfremdem Serum allein (*Auler* und *Pelczar*), ja schließlich erhielt man sogar Teilimmunität durch Olivenöl oder Ölsäure. Caseosan, Casein und Yatren (*C. Lewin*), durch nucleosaure Salze (*Mertens*), durch ölsaures Natrium, Stearin, Eisen und Kobalt (*Lecloux*).

Aus der Verschiedenartigkeit dieser Immunisierungsmittel geht wohl einwandfrei hervor, daß es sich nicht um eine spezifische Immunisierung

wie bei den Infektionskrankheiten handeln kann, sondern höchstens um eine unspezifische Erhöhung des vorhandenen Immunitätsspiegels.

Es liegt auch eine Reihe von Versuchen darüber vor, die Immunitätssteigerung durch Überpflanzung von Serum, Geweben oder Organen auf andere Tiere zu übertragen. Die Literatur hierüber ist allerdings nicht sehr umfangreich, wenigstens was die Übertragung von vorbehandelter Milz anlangt. Unvorbehandelte Milz ist allerdings schon im Altertum gegen Krebsgeschwür verwendet worden.

*Bayer* beobachtete durch Auflegung von lebendem adenoidem Gewebe, z. B. frischer Rindermilz auf ulcerierte Carcinome, Abflachung und Verkleinerung der Geschwulst. Die Geschwulstzellen starben ab unter gleichzeitiger Autolyse des Milzgewebes.

*Bridré* und *Forell* beschreiben Immunität nach vorausgegangener Milzgewebsinjektion. *Murphy* sah Rückbildung von Rattentumoren auf Hühnerembryonen, wenn Milz oder Knochenmark erwachsener Hühner zugesetzt war. Klinisch sah *Theilhaber* günstige Erfolge von der Reizbestrahlung der Milz und von der Transplantation von Milzstücken.

Die Artspezifität des Tumors kann durch Milzextirpation zusammen mit Blockade des reticuloendothelialen Systems aufgehoben werden, d. h. der Tumor, der bisher nur bei artgleichen Tieren anging, kann durch diese kombinierte Vorbehandlung auch auf artfremde übertragen werden.

Entfernt man Meerschweinchen operativ die Milz, so sind sie nach *Braunstein* gegen Mäuse und Menschenkrebs empfindlicher als normale Meerschweinchen.

*Apolant* hat gezeigt, daß die Resistenzerhöhung gegenüber der Impfgeschwulst durch Extirpation der Milz erschwert wird und daß die Immunisierungsverfahren meist versagen, wenn die Milz herausgenommen ist.

Alle diese experimentellen Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Milz eine besondere Rolle in der Tumorabwehr spielt. Diesen Tatsachen stehen aber auch klinische Beobachtungen zur Seite. Zwar sind häufig mikroskopische Metastasen in der Milz zu beobachten (*Yokohata*), aber sie wachsen so gut wie nie zu makroskopischen Metastasen aus (*Chalatow*). Die Beobachtung, daß die Milz klinisch keine Metastasen enthält, wurde von *Lazarus-Barlow*, *Parry*, *Orlandi* übereinstimmend hervorgehoben und kann ihren Grund nur darin haben, daß die mikroskopischen Krebszellnester in der Milz zugrundegehen. Als Glied des reticuloendothelialen Systems hat die Milz eine besondere Beziehung zu den Immunitätsvorgängen. Mit dem Wachsen des Tumors sinkt die Lymphocytenzahl ab, und die mikroskopische Betrachtung einer Frühgeschwulst zeigt deutlich die Beteiligung der Lymphocyten an der Abwehr des umgebenden Gewebes.

*Braunstein* war der erste, der Milz systematisch vorbehandelte und dann zu Heilungszwecken benutzt hat. Er hat 3 Arten von Versuchen unternommen: 1. Tiere wurden subcutan geimpft, und nach vollkommener Entwicklung der Tumoren wurde die Milz extirpiert und zu Heilversuchen verwendet. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Milz von Tieren mit vollentwickelten Tumoren keinen Rückgang der Geschwulst hervorruft, daß dagegen die Milz von solchen Tieren, die ganz junge Tumoren trugen (Extirpation nach ungefähr 14 Tagen), gewisse Heilerfolge aufweist.

2. Die Extirpation der Milz 6 Tage nach 2maliger intraperitonealer Injektion von Tumorbrei lieferte ein sehr günstiges Heilmittel bei Tieren.

3. wurde Tumorbrei artfremden Tieren intraperitoneal injiziert und die Milz therapeutisch bei Tumortieren versucht. Hierbei wurden 50% Heilungen erzielt, allerdings auch nur, wenn der Tumor nicht älter als 14 Tage war. Diese Versuche sind von *Lewin* und *Meidner*, *Brancati*, *Biach* und *Weltmann*, *Oser* und *Pribram*, *Korentschewsky* bestätigt.

Wir haben die letzte Art der Braunsteinschen Versuche zum Gegenstand unserer Nachprüfungen gemacht. Da aber die Versuche bereits mit positivem Ergebnis nachgeprüft sind, haben wir wesentliche Veränderungen der Technik vorgenommen, einmal haben wir den Tumorbrei direkt in die Milz injiziert, um nicht von den Zufälligkeiten der Resorption aus der Bauchhöhle abhängig zu sein und um einen sicher direkten Untergang der Krebszellen in der Milz zu haben, denn nur so ist unserer Auffassung nach zu prüfen, ob eine lokale Gewebsimmunität entsteht und ob diese Gewebsimmunität von einer Tierart auf die andere übertragbar ist.

Sodann haben wir nicht die Heilwirkung auf ausgebildete Carcinome untersucht, weil die Verkleinerung von Tumoren schwer zu beurteilen und kein sicheres Zeichen von Heilung ist, es sei denn, das Tier wird vollkommen geheilt und überlebt lange die Kontrollen. Wir haben die Milzinjektionen gleichzeitig mit der Tumorimpfung, aber an getrenntem Ort vorgenommen und die Wirkung der vorbehandelten Milz auf das Angehen und Wachstum von Impfcarcinomen studiert. Wir sind dabei folgendermaßen vorgegangen:

Ein Carcinomstamm, der uns, auf eine Maus übertragen, freundlicherweise von *Albert Fischer* in Dahlem überlassen worden ist und mit dem seine bekannten Explantationsversuche ausgeführt worden sind, wurde steril extirpiert, von den nekrotischen Bestandteilen gereinigt, im Mörser zerrieben und in Kochsalzaufschwemmung, die vor jeder Entnahme geschüttelt wird, in einer Menge von je 0,2 ccm auf 10 weiße Mäuse subcutan verimpft. Nachdem die Tumoren etwa in Erbsengröße angegangen waren, wurden sie extirpiert und wie oben zu Brei zerrieben. In unmittelbarem Anschluß daran wurden 6 Kaninchen in Äthertropf-

narkose lapratomiert, die Milz zugänglich gemacht und 0,2 ccm des gegen grobe Bestandteile gefilterten und verdünnten Tumorbreies an verschiedenen Stellen direkt in die Milz eingespritzt. Bei größeren Blutungen wurden die Stichstellen ganz oberflächlich mit einem Nadelthermocauter verschorft. Dann wurden Bauchhöhle, Muskulatur und Haut wieder schichtenweise durch Naht geschlossen. Nach 14 Tagen wurden dieselben Tiere relapratomiert, die Milz nach Unterbindung der zu- und abführenden Gefäße mit dem Dechant extirpiert und die Bauchhöhle wieder wie oben versorgt. Die Milz wurde mit kleiner Schere und Pinzette von Kapsel und Bindegewebe befreit. Die 6 Milzen wurden zu Brei verrieben, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und auf 16 ccm aufgefüllt. Von dieser Milzaufschwemmung erhielten 30 weiße Mäuse je 0,5 ccm injiziert. Gleichzeitig wurden dieselben Tiere mit dem zur vorigen Impfung verwendeten Tumor, der bei allen 10 Tieren angegangen war, subcutan überimpft. Von demselben Tumorbrei und in der gleichen Menge von 0,2 ccm wurden 30 Kontrollen geimpft.

Die Ergebnisse waren relativ. Von den mit Milz gespritzten Tieren gingen 26 in der Zeit von 10—16 Tagen an. Bei den Kontrollen gingen 27 in der gleichen Zeit an. Die Lebenszeit der Kontrollen betrug $4^1/_2$ bis 8 Wochen; allerdings überlebten nur 4 Tiere die 6. Woche; diese trugen auffällig große Tumoren. Die längere Lebensdauer und die Größe dieser Tumoren bei diesen 4 Tieren sind der einzige Erfolg der Behandlung, man muß aus der längeren Lebensdauer und aus den besonders großen Tumoren schließen, daß die Tiere eine größere Resistenz gegen die giftigen Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte der Tumoren aufzuweisen haben (relative Immunität nach *Caspari*). Angehen und Wachstum der Impftumoren aber wurde durch die Behandlung mit vorbehandelter artfremder Milz nicht behindert.

Wir geben in folgendem nun einen Auszug aus unseren Protokollen:

| Maus Nr. | Tumor angegangen in Tagen | Mit Kaninchenmilz geimpt | Tumorgröße | Gestorben Tage nach Impfung |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 11 | — | Mittel | 36 |
| 2 | 14 | — | „ | 40 |
| 3 | 10 | — | Groß | 31 |
| 4 | 11 | — | Mittel | 41 |
| 5 | 13 | — | „ | 35 |
| 6 | 13 | — | „ | 36 |
| 7 | 16 | — | „ | 40 |
| 8 | 11 | — | Klein | 40 |
| 9 | 12 | — | Mittel | 32 |
| 10 | 15 | — | „ | 42 |
| 11 | 12 | — | „ | 34 |
| 12 | 12 | — | „ | 36 |

Fortsetzung.

| Maus Nr. | Tumor angegangen in Tagen | Mit Kaninchenmilz geimpft | Tumorgröße | Gestorben Tage nach Impfung |
|---|---|---|---|---|
| 13 | 11 | — | Mittel | 37 |
| 14 | 12 | — | „ | 30 |
| 15 | 13 | — | „ | 38 |
| 16 | 11 | — | „ | 40 |
| 17 | 14 | — | „ | 37 |
| 18 | — | — | — | Lebt |
| 19 | 12 | — | „ | 33 |
| 20 | 10 | — | Mittel | 39 |
| 21 | — | — | — | Lebt |
| 22 | 13 | — | Klein | 33 |
| 23 | 11 | — | „ | 36 |
| 24 | 15 | — | Mittel | 31 |
| 25 | 12 | — | „ | 40 |
| 26 | 12 | — | „ | 36 |
| 27 | 14 | — | „ | 36 |
| 28 | — | — | — | 63 |
| 29 | 13 | — | Mittel | 38 |
| 30 | 12 | — | „ | 36 |
| 31 | 13 | 0,2 | „ | 34 |
| 32 | 12 | 0,2 | „ | 31 |
| 33 | — | 0,2 | — | Lebt |
| 34 | 13 | 0,2 | Mittel | 36 |
| 35 | 12 | 0,2 | Sehr groß | 54 |
| 36 | 14 | 0,2 | Mittel | 33 |
| 37 | 11 | 0,2 | „ | 38 |
| 38 | 12 | 0,2 | „ | 34 |
| 39 | — | 0,2 | — | Lebt |
| 40 | 12 | 0,2 | Mittel | 37 |
| 41 | 12 | 0,2 | „ | 36 |
| 42 | 12 | 0,2 | „ | 35 |
| 43 | 16 | 0,2 | „ | 36 |
| 44 | 13 | 0,2 | „ | 31 |
| 45 | 11 | 0,2 | „ | 38 |
| 46 | — | 0,2 | — | Lebt |
| 47 | 12 | 0,2 | Mittel | 36 |
| 48 | 12 | 0,2 | Groß | 45 |
| 49 | 15 | 0,2 | Sehr groß | 51 |
| 50 | 12 | 0,2 | Mittel | 37 |
| 51 | — | 0,2 | — | Lebt |
| 52 | 12 | 0,2 | Mittel | 36 |
| 53 | 11 | 0,2 | „ | 40 |
| 54 | 14 | 0,2 | „ | 35 |
| 55 | 12 | 0,2 | „ | 36 |
| 56 | 12 | 0,2 | Sehr groß | 55 |
| 57 | 15 | 0,2 | Mittel | 34 |
| 58 | 13 | 0,2 | „ | 36 |
| 59 | 12 | 0,2 | „ | 34 |
| 60 | 13 | 0,2 | „ | 38 |

Welche Schlüsse sind nun aus den Versuchen zu ziehen? Erstens der, daß die vorbehandelte artfremde Milz die Tumorzellen nicht zerstören konnte. Das dürfte sehr einfach dadurch zu erklären sein, daß bei den Testtieren der Milzbrei nicht in direkte Berührung mit dem Tumorbrei gekommen ist. Die oben angeführten Versuche und auch die Explantationsversuche zeigen immer nur dann eine zerstörende Wirkung auf die Krebszellen, wenn sie in direkte Berührung mit Milzbrei kommt. Nach unseren Versuchen ist also die krebszerstörende Wirkung der Milz lokal beschränkt und geht nicht in die Säfte über. Daraus ist der Schluß gerechtfertigt, daß es sich nicht um eine Immunisierung, sondern um eine Zellwirkung, wahrscheinlich um eine fermentative handelt. Hat doch *Abderhalden* diese Fermente nachgewiesen.

Eine zweite Wirkung ist die relative Immunität, die die Tumoren groß werden läßt und auch bei unseren 4 Tieren die Lebensdauer verlängert hat. Sie ist nach der zu Beginn geschilderten Verschiedenartigkeit der Immunisierungsverfahren keine spezifische Immunisierung, sondern nur eine unspezifische Erhöhung des Immunitätsspiegels. Die Rolle der vorbehandelten Milz läßt sich also in zwei Wirkungen nach unserer Auffassung zusammenfassen: in die krebszellzerstörende Wirkung bei direkter Berührung und in die unspezifische Erhöhung des Immunitätsspiegels.

## Literaturverzeichnis.

*Apolant, H.*, Z. Immun.forsch. **10**, 103 (1911) — Z. Krebsforsch. **11**, 97 (1912) — Z. Immun.forsch. **17**, 219; **18**, 337 (1913). — *Apolant, H.*, u. *Ehrlich*, Dtsch. med. Wschr. **1914**, 528. — *Apolant, H.*, u. *Marks*, Z. Immun.forsch. **10**, 159 (1911). — *Apolant, H., P. Ehrlich* u. *M. Haaland*, Berl. klin. Wschr. **1906**, 37. — *Ascoli, M.*, Z. Krebsforsch. **21**, 160 (1924). — *Auler, H.*, Z. Krebsforsch. **30**, 295 (1930). — *Auler, H.*, u. *H. Pelczar*, Z. Krebsforsch. **27**, 104 (1928). — *Barrat, J. O. W.*, and *A. J. Gelarie*, Z. Krebsforsch. **13**, 416 (1913). — *Bashford, E. F., J. A. Murray* u. *M. Haaland*, Sci. Rep. Smp. cancer res. fund. **3**, 359 (1908). — *Bayer*, Prag. med. Wschr. **1910**, Nr 1. — *Bial, P.*, u. *Weltmann*, Wien. klin. Wschr. **11**, 15 (1913). — *Blumenthal*, Z. Krebsforsch. **11**, 427 (1912). — *Blumenthal* u. *H. Auler*, Z. Krebsforsch. **24**, 285 (1927). — *Blumenthal, F.*, u. *H. Auler* u. *N. Solcks*, Z. Krebsforsch. **25**, 229 (1927). — *Braunstein, A.*, Berl. klin. Wschr. **20**, 29 (1911) — Z. Immun.-forsch. **18**, 330 (1913) — Z. Krebsforsch. **24**, 325 (1927). — *Bridré*, Ann. Inst. Pasteur **21**, 268 (1907). — *Bullock, F. D.*, J. of exper. med. **2**, 465 (1917). — *Caspari, W.*, Z. Krebsforsch. **19**, 74 (1922) — Z. Krebsforsch. **21**, 131 (1924) — Die experimentelle Erforschung der Geschwülste vom Standpunkt der Infektions- und Immunitätslehre. — *Caspari-Kolle-Kraus-Uhlenhuth*, Handbuch von pathogenen Mikroorganismen, 3A, **1** r., 1225. Jena, Berlin und Wien 1929. — *Centanni, E.*, Z. Krebsforsch. **28**, 46—56 (1929). — *Chalatow, S. S.*, Virchows Arch. **217**, 140 (1914). — *Clowes, J. H. A.*, and *F. W. Baeslack*, Med. News **87**, 969 (1905). — *Ehrlich, P.*, Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. **1906**, 77. — *Erdmann, Rh.*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 352. — *Da Vano*, Z. Immun.forsch. **5**, 1—73 (1910). — *Fischera, G.*, H. med. exp. **1909**, Nr 5. — *Fischer, A.*, Z. Krebsforsch. **26**, 228 (1928). — *Fränkel, S.*, u. *E. Fürer*, Wien. klin. Wschr. **1915**, 1434. — *Haaland, M.*, u. *Margit*

*Haaland*, Med. Klin. **44**, 1 (1927). — *Hodenpyl*, Med. rec. **77**, 359 (1910). — *Kamekura, R.*, Z. Immun.forsch. **43**, 36 (1925). — *Keysser, F.*, Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 318 (1921). — *Knopf, E.*, Z. Krebsforsch. **25**, 64 (1927). — *Königsfeld, H.*, Med. Klin. **1913**. — *Korentschewski, V.*, C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 779 (1920). — *Lazarus-Barlow, W. S.*, u. *R. H. Parry*, Brit. J. exper. Path. **4**, 80 (1923). — *Lecloux, S.*, Arch. Med. Collg. **93**, 832 (1925). — *Lehmann, W.*, u. *H. Tammann*, Z. Immun.forsch. **45**, 943 (1926). — *Lewin, C.*, Z. Krebsforsch. **1**, 335 (1912); **22**, 445 (1925). — *Lewin, C.*, u. *Meidner*, Z. Krebsforsch. **11**, 364 (1912). — *Loeb, L.*, u. *M. S. Fleisher*, Amer. J. Canc. **1912**. — *Lumsden*, Lancet **2**, 816—824 (1929). — *Michaelis, L.*, Z. Krebsforsch. **5**, 192 (1907). — *Morecke, C.*, Z. Immun.forsch. **2**, 675 (1909). — *Murphy, J. B.*, J. of exper. Med. **17**, 482 (1913) — Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **1926**, 21. — *Murphy, J. B.*, and *H. Taylor*, J. of exper. Med. **1918**, 281. — *Murphy, J. B.*, *W. Nakahara* and *E. Sturm*, J. of exper. Med. **33**, 432 (1921). — *Murphy, J. Maisin* u. *E. Sturm*, J. of exper. Med. **38**, 645 (1923). — *Neufeld, F.*, u. *H. Meyer*, Z. Hyg. **103**, 395 (1924). — *Peracchia*, Z. Krebsforsch. **26**, 42 (1927). — *Orlandi, N.*, Tumori **13**, 545 (1927). — *Oser, E. G.*, u. *E. E. Pribram*, Z. exper. Path. u. Ther. **12**, 295 (1913). — *Rodani, P.*, Klin. Wschr. **1926**, 465 — Z. Krebsforsch. **25**, 455 (1927). — *Roussy, G.*, Red. de med. **4**, 65—80 (1924). — *Russel, B. R. G.*, Brit. med. J. **5**, 1 (1912). — *Sachs, H.*, Verh. d. Kompr. inn. Med. **1928**, 34. — *Slye, M.*, Z. Krebsforsch. **13**, 500 (1913) — J. of med. Res. **25**, 281 (1914); **27**, 159 (1915) — J. of Canc. Res. **1**, 503 (1916); **11**, 135 u. 195 (1927). — *Sokoleff, B.*, Z. Krebsforsch. **28**, 256—265 (1929). — *Theihaber, H.*, Arch. Gynäk. **118**, 237—272 (1923); **1927**, 1087. — *Uhlenhuth* u. *Seiffert*, Med. Kin. **1925**, 576 u. Nr 17, 616—618. — *Wallbach, G.*, Z. Krebsforsch. **29**, 577—621 (1929). — *Woglam, Wm. H.*, J. of Canc. Res. **7**, 283—311 (1923). — *Yokohato, T.*, Z. Krebsforsch. **25**, 32 (1927). — *Wolff, Jakob*, Die Lehre von der Krebskrankheit, 3. Tl. 1913.

# Lebenslauf

Ich bin am 14. September 1897 zu Zempelburg in Westpreußen, als Tochter des Kaufmanns Adolf Berger geboren. Vom 6.—16. Lebensjahr besuchte ich die Mädchenschule zu Bromberg und erhielt 1914 die Lyzeumsreife. Von 14—16 war ich im Tiefbaugeschäft meines Vaters kaufmännisch tätig, von 16—18 bereitete ich mich auf das Abitur vor und bestand die Reifeprüfung 1928 vor dem Prüfungsausschuß des Realgymnasium zu Bromberg.

Die vorklinischen Semester studierte ich in München wo ich auch 1920 das Vorexamen ablegte. Die klinischen Semester studierte ich in München, Bonn und Berlin, und machte mein Staatsexamen 1923 in Berlin.

Seit August 1923 bin ich verheiratet.